Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Baur.

Zur Pharmakologie des Harnstoffs XIII

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von
Fritz Reich
Medizinalpraktikant aus Weißenfels a. Saale.

MARBURG 1935

BUCHDRUCKEREI JOH. HAMEL, MARBURG a. d. LAHN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 8. Juli 1935.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. med. B a u r.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater und dem Gedächtnis meiner lieben Mutter gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0185

Uebersicht.

1. Einleitung 6

2. Methodik der Versuche 6
   a) Versuchsanordnung . . . . . .
   b) Die Durchströmungsflüssigkeiten . . . . . .
   c) Die Reizung . . . . . .
3. Experimenteller Teil I. 8
   A. Gefäßdurchströmungen, arbeitende und ruhende Extremität im Vergleich, mit Harnstoff 1% . . . . .
   B. Mit Harnstoff 0,5% und 0,1% . . . . . .

4. Experimenteller Teil II. 12
   A. Gefäßdurchströmungen bei arbeitender Extremität mit Cocainum hydr. m/500 und Harnstoff 1%.
   B. Mit Cocainum hydr. m/500 + Harnstoff 0,5% . . .

5. Experimenteller Teil III. 13
   Gefäßdurchströmungen, arbeitende und ruhende Extremität im Vergleich . . . . . .
   A. Mit Cocainum hydr. m/500 . . . . . .
   Mit Cocainum hydr. m/1000 . . . . . .
   B. Mit Cocainum hydr. m/500 + Harnstoff 1% . . .

6. Experimenteller Teil IV. 17
   Versuche am isolierten Gastrocnemius des Frosches . .
   a) Methodik . . . . . .
   b) Untersuchungsflüssigkeiten . . . . . .
   c) Graphische Darstellungen . . . . . .

7. Experimenteller Teil V. 21
   Milchsäurebestimmungen:
   A. Bei Versuchsanordnung wie Exp. Teil IV. . . . .
   B. Bei Durchströmungsversuchen mit der Methodik Exp. Teil I.—III. . . . . .

8. Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse 23

9. Besprechung der Versuchsergebnisse 24

10. Schriftennachweis 27

Einleitung.

Aus früheren Untersuchungen von Baur über die Harnstoffwirkung ergibt sich, daß wir im Harnstoff keine tote Stoffwechselschlacke und kein indifferentes Abbauprodukt der Stoffumsetzungen in unserem Körper sehen müssen, sondern, daß der Harnstoff eine Substanz darstellt, der auch bedeutungsvolle physiologische Funktionen im tierischen Körper erwachsen. So zeigten Diuresestudien am Kaninchen und der Maus unter Zusatz von Harnstoff andere Verteilung und Speicherung von Vitalfarbstoffen; Diffusionsversuche an der Froschaut ergaben schnellere und zunehmende Diffusion von sauren Farbstoffen unter Harnstoff; Resorptionsversuche am Froschdarm zeigten Resorptionen von Farbstoffen bei Harnstoffzusatz, die normalerweise nicht zur Resorption zu bringen waren; ferner ergaben Injektions- und Ausscheidungsversuche kürzere Ausscheidungszeiten und aus Versuchen mit Giften konnte festgestellt werden, daß Harnstoff die Schwellenkonzentration erhöht. Selbst die Permeabilitätsverhältnisse der Blutliquorschranke konnten durch Harnstoffzusatz verändert und Einflüsse auf die Tätigkeit der Tubuli und Glomeruli der Niere festgestellt werden.

Im Zusammenhang mit all den bisher festgestellten Daten sollte in der folgenden Arbeit der Einfluß des Harnstoffs auf die arbeitende und ruhende Muskulatur beim normalen und beim cocainisierten Kaltblütermuskel geprüft werden, resp. sollte festgestellt werden, ob die durch Cocain bewirkte Contraktur und Starre durch Harnstoff in hemmendem oder förderndem Sinne zu beeinflussen war.

Experimenteller Teil I.—III.

Methodik der Versuche.

a) Versuchsanordnung.

Als Versuchsobjekt bei meinen Untersuchungen diente das Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg[1]), das die isolierte Durchströmung der hinteren Extremitäten des Frosches ermöglicht. Nach Entfernung sämtlicher Eingeweide, Unterbindung der Vena renalis und Einführung einer Kanüle in die Aorta abdominalis und in die Vena abdominalis des Bauchhautlappens, wurde das Froschpräparat an den von Gürber konstruierten, von Geßner[2]) und Wirth[3]) beschriebenen Durch-

strömungsapparat angeschlossen. Beiderseitig wurde der Nervenplexus von der Aorta abdominalis und den Arteriae iliacae freipräpariert. Mit Hilfe einer Gefäßklemme wurde das eine oder andere Gefäßgebiet der Extremität nach Bedarf abgeklemmt. An dem Nervenplexus der betreffenden Extremität, die gereizt und durchströmt werden sollte, wurde eine Reizgabel angelegt, die mit einer Gleichstromquelle verbunden war. Die galvanische Reizung war so eingerichtet, daß durch einen Pendelunterbrecher der Strom in bestimmtem Rythmus unterbrochen werden konnte. So ließ sich die Muskulatur der Extremität in jeder gewünschten Frequenz reizen und zur Kontraktion bringen. — Alle Versuche wurden an männlichen Wasserfröschen (Rana esculenta) ausgeführt.

b) Die Durchströmungsflüssigkeiten.

Als physiologische Durchströmungsflüssigkeit diente die von Barkan-Brömser-Hahn[4]) angegebene gepufferte Durchströmungslösung für den Frosch von folgender Zusammensetzung: NaCl 0,65% $NaHCO_3$ 0,10%, KCl 0,01%, $CaCl_2$ 0,02%, PO_4 7mg in 100 ccm. Die Durchströmungsflüssigkeit wurde zu jedem Versuch frisch aus den Stammlösungen bereitet. Alle zu untersuchenden Pharmaka wurden der Barkan-Brömser-Hahn-Lösung zugesetzt. Auf ihre Wirkung untersucht wurden folgende Stoffe:

1. Harnstoff: 1%, 0,5%, 0,1%.
2. Cocain. hydrochlor. m/500, m/1000.
3. „ „ m/500 + Harnstoff 1%.
4. „ „ m/500 + Harnstoff 0,5%.

Die Menge der durchströmten Flüssigkeiten bei den Versuchen wurde gemessen und bei einer großen Anzahl die Tropfenzahl pro Minute bestimmt, um etwa auftretende Gefäßwirkungen zu kontrollieren. Die Umschaltung von der physiologischen auf die zu untersuchende Flüssigkeit geschah erst, wenn eine konstante Tropfenzahl erreicht war.

c) Die Reizung.

In den Versuchen des exp. Teil I.—III. wurde mit galvanischem Strom gereizt. Es kamen hierbei sowohl Schließungs- als auch Öffnungsreize zur Wirkung. Im Teil IV. meiner Untersuchungen wurde mit Öffnungsinduktionsströmungen gereizt, während die Schliessungsinduktionsströme abgedeckt waren. Die Spannung bei der galvanischen Reizung betrug in allen Versuchen 2 Volt, bei der faradischen 1,5 Volt. Da das Aufhören der Zuckung sehr oft nicht gleichbedeutend mit der absoluten Muskelstarre war, wurde nach Schneiden eines Fensters in die Oberschenkelhaut des Frosches

die Muskulatur direkt gereizt bis zum Zeitpunkt der absoluten Starre. Eine zweite Reizgabel diente zum Probereizen der ruhenden Extremität. Zu beachten war, daß der Nerv hochgespannt über der Reizgabel lief und daß nicht etwa vorhandene Blutkoagula oder Flüssigkeitstropfen an der Reizstelle die Stromlinien so auseinanderzogen, daß die Reizung unwirksam wurde.

Im folgenden seien aus Raumgründen von den im ganzen 165 Einzelversuchen nur einige Protokolle als Belege wiedergegeben.

Experimenteller Teil I.

Zunächst wurden als Vorversuche Gefäßdurchströmungen mit reinen Harnstofflösungen gemacht, um deren Wirkung auf die arbeitende und ruhende Muskulatur zu beobachten. Als Beleg mögen die folgenden 2 Versuchstabellen gelten.

A. Gefäßdurchströmungen mit Harnstoff 1%,

arbeitende und ruhende Extremität im Vergleich.

Tabelle II.

Männl. Esc., 76 g, Temp. 18°, Druck 20 cm.

Zeit	Durchström. flüssigkeit	Reize pro Min.	A.	R.	Tropfenzahl pro Min.
10^{00}	B. Br. H. Lsg	60	stark	stark	8
10^{10}	B. Br. H. Lsg	60	„	„	8
10^{12}	Umschaltung Harnstoff 1 %	60	„	„	8
10^{14}	„	„	„	„	12
10^{16}	„	„	abnehmend	„	10
10^{20}	„	„	„	„	9
10^{26}	„	„	schwach	„	11
10^{30} bis 11^{01}		„	ganz schwach	„	9
	„	„	„	„	8
11^{02} bis 11^{06}	„	„	gelähmt	„	8
11^{20}	„	Reizpause	—	„	8
11^{21}	„	60	stark	„	7
11^{27}	„	„	schwach	„	6
11^{31}	„	„	gelähmt	„	5
12^{12}	„	„	—	abnehmend	4
12^{27}	„	„	—	„	3
13^{00}	„	„	—	gelähmt	2

Zeichenerklärung:
A = Zuckung der arbeitenden Extremität
R = Zuckung der ruhenden Extremität auf Probereiz
B.Br.H.Lsg. = Barkan-Brömser-Hahn-Lösung.

Menge der Durchströmungsflüssigkeit: 39,4 ccm
Lähmung der arbeitenden Extremität: nach 50 Min.
Lähmung der ruhenden Extremität: nach 2 Std. 48 Min.

In dieser Versuchsreihe waren die Zeitpunkte der Lähmungen folgende:

	arbeitende Extremität:	ruhende Extremität:
Tab. I.	unveröff. nach 47 Min.	4 Std. 15 Min.
Tab. II.	nach 50 Min.	2 Std. 48 Min.
Tab. III.	„ nach 65 Min.	3 Std. 10 Min.
Tab. IV.	„ nach 60 Min.	2 Std. 35 Min.

Daß die Zeitpunkte der Lähmung der arbeitenden Extremität bei Durchströmung mit einer größeren Menge Harnstofflösung bei Druckerhöhung nicht verschoben werden konnten, zeigten:

Versuch Nr. 34. Männl. Esc., 71 g, Temp. 16°, Druckhöhe 40 cm.
Reize: 60 pro Minute
Lähmung der arb. Extremität nach 57 Min.
Lähmung der ruh. Extremität nach 1 Std. 3 Min.
Menge der durchströmt. H.-Lösung — 75,3 ccm.

Versuch Nr. 35. Männl. Esc., 70 g, Temp. 17°, Druckhöhe 40 cm.
Reize: 60 pro Minute
Lähmung der arb. Extremität nach 45 Min.
Lähmung der ruh. Extremität nach 1 Std. 30 Min.
Menge der durchströmt. H.-Lösung — 78,6 ccm.

Die Lähmung der ruhenden Extremität trat bei beiden Versuchen früher auf als bei den oben beschriebenen, die Lähmung war in allen Fällen bei Einlegung einer Reizpause (s. Tabelle II), reversibel. Die Zuckungsintensität nahm danach jedoch sehr schnell ab, die Zuckungen hielten nicht länger als durchschnittlich 10 Minuten an. Die Wirkung auf das Gefäßsystem war verschieden. In der Mehrzahl der Fälle trat wenige Minuten nach der Umschaltung auf die Harnstofflösung eine starke Vermehrung der Ausflußmenge auf, ein vasodilatatorischer Effekt, der hier sowie auch bei den Cocain- und Cocain-Harnstoffversuchen in gleicher Weise auftrat. Anschließend kam eine langsam kontinuierliche Abnahme der Tropfenzahl. Die am Schluß der Versuche (meist nach 2—3 Stunden) auftretende maximale Gefäßverengerung war konstant.

B. Gefäßdurchströmungen mit Harnstoff 0,5 und 0,1%, arbeitende und ruhende Extremität im Vergleich.

Da es sich bei der 1%igen Harnstofflösung um eine hypertonische Lösung handelt, die etwa der doppelten NaCl-Konzentration der physiologischen Durchströmungsflüssigkeit entspricht (1% Harnstoff hat denselben osmotischen Druck wie 0,65 NaCl)[5]), könnte man die erreichten Effekte jeder hypertonischen Lösung

zuschreiben. Um bei obigen Versuchen eine spezifische Harnstoffwirkung zu beweisen und um die Grenzkonzentration festzustellen, bei der reine Harnstofflösung bei Durchströmung des Gefäßpräparates noch Einfluß auf die Arbeit leistende und ruhende Muskulatur zeigt, wurden Versuche unter sonst gleichen Bedingungen mit 0,1% und 0,5% Harnstoff angestellt.

Tabelle I.
Mnnl. Escul., 59 g, Temp. 20°, Druckhöhe 15 cm.

Zeit	Durchström. flüssigkeit	Reize pro Min.	A.	B.	Tropfenzahl pro Min.
4^{03}	Br. Br. H. H. Lsg.	60	stark	stark	34
4^{05}	Umschaltg.	„	„	„	34
4^{06}	„	„	„	„	52
4^{10}	„	„	„	„	43
4^{15}	„	„	abnehmend	„	42
4^{25}	„	„	schwach	„	40
4^{35}	„	„	„	„	30
4^{55}	„	„	i. d. Intensität unregelmäs.	„	18
5^{15}	„	„	schwach	„	6
5^{50}	„	„	ganz schw.	„	3
6^{05}	„	„	„	„	4
6^{35}	„	„	gelähmt	„	1

Menge der durchströmten Flüssigkeit: 110,4 ccm.
Lähmung der arbeitenden Extremität: nach 2 Std., 30 Min.
Die ruhende Extr. zeigt keine Veränderung in der Stärke und Regelmäßigkeit der Zuckung bei den kontrollierenden Probereizen.

Hier nicht veröffentlichte Versuche mit 0,5% Harnstoff ergaben Lähmungszeiten für die arbeitende Extremität nach: 1 Std. 36 Min.; 1 Std.; 2 Std.; 10 Minuten. Die ruhende Extremität wurde durch diese Konzentration von Harnstoff nicht gelähmt.

Tabelle IV.
Männl. Escul., 78 g, Temp. 20°, Druckköhe 20 ccm.

Zeit	Durchström. flüssigkeit	Reize pro Min.	A.	R.	Tropfenzahl pro Min.
10^{18}	B. Br. H.-Lsg	60	stark	stark	„
10^{20}	Umschaltg a. Harnst. 0,1 %	„	„	„	„
10^{22}	„	„	„	„	„
10^{26}	„	„	„	„	„
10^{30}	„	„	abnehmend	„	„
10^{45}	„	„	schwach	„	„
10^{50}	„	„	„	„	„
11^{00}	„	„	stark	„	„
11^{21} bis 3^{00}	„	„	abwechselnd stark u. schw. unregelmäs.	„	„

Menge der durchströmten Flüssigkeit: 171,15 cm.

Eine Lähmung der arbeitenden Extremität war bis zu 4 Std. 52 Min. trotz der großen Menge durchströmter Harnstofflösung nicht zu beobachten. In der Versuchsreihe mit 0,1% Harnstoff trat nur in 2 Versuchen eine Lähmung auf, nach 60 Min. resp. 67 Min., die leicht reversibel war. Auch die anderen Versuche zeigten bis zur zweiten Stunde keine lähmende Wirkung, die verschiedenen Intensitätsgrade der Zuckung schienen teils auf Harnstoffwirkung, teils auf Ermüdung zu beruhen. Wie Tabelle IV. zeigt, war die am längsten beobachtete Zeit bis zu der keine Lähmung auftrat, 4 Stunden, 52 Minuten. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Konzentration von 0,1% um die Wirkungsgrenze des Harnstoffs auf die Muskulatur im Durchströmungspräparat.

Zusammenfassung der Harnstoffdurchströmungsversuche.

Das Aufhören der Kontraktion der Muskulatur bei den Harnstoffversuchen war eine Lähmungserscheinung. Bei direkter Muskelreizung am gefensterten Schenkel des Froschbeines war in den meisten Fällen eine Zuckung noch auszulösen. Eine Kontrakturstellung war nicht zu beobachten, die Extremität hing schlaff herab; wenn auch eine Muskelstarre nicht sich als notwendig verkürzt zu zeigen braucht, wie M a n g o l d [6]) gezeigt hat, so spricht doch die weiche Beschaffenheit der Muskeln und die Reversibilität der Erscheinungen nach einigen Minuten Pause der Reizung für eine Lähmungserscheinung. Das Auftreten von Lähmungen bei Harnstoffkonzentrationen von 0,5 und 0,1%, resp. die nach einiger Zeit auftretende Unregelmäßigkeit und Schwäche der Zuckungsintensität des arbeitenden Muskels, machen es unwahrscheinlich, daß der hypertonische Faktor hier in Frage käme. Es ist umso unwahrscheinlicher, wenn man bedenkt, daß im Darm nach den Untersuchungen von M o n d [7]) erst 9—10fache Hypertonien von NaCl und anderen Salzen nötig sind, um z. B. Durchtritt von Farbe zu erzwingen. Die lähmende Wirkung ist demnach vermutlich eine spezifische Harnstoffwirkung auf die Muskulatur. Die Durchströmungen zeigen, daß trotz der 10, 50 und 100fachen Konzentration gegenüber dem eigentlichen Blutharnstoffgehalt des Frosches (0,01), der Harnstoff verhältnismäßig geringe pharmakologische Wirkung im Vergleich zu seiner hohen Konzentration auf die Muskulatur zeigt, wenn er in reiner Lösung durchströmt wird. Eine spez. Wirkung des Harnstoffs auf das Gefäßsystem ließ sich bei diesen Versuchen nicht nachweisen, da die Vervielfältigung der Tropfenzahl um das 2—3fache im Augenblick der Umschaltung auch bei den Cocainversuchen auftrat.

Experimenteller Teil II.

Gefäßdurchströmungsversuche bei arbeitender Extremität mit Cocain. hydrochlor. m/500 und Cocain. hydrochlor. m/500 + Harnstoff 1%.

Aufgabe:

Festlegung der Zeit des Starreeintritts der Muskeln des gereizten Beines

A. bei Durchströmung mit B. Br. H.-Lösung + Coc. hydrochlor. m/500 + Harnstoff 1%,

B. bei Durchströmung mit Br. B. H.-Lösung + Coc. hydrochlor. m/500 + Harnstoff 0,5%.

Die Versuche wurden jeweilig an ein und demselben Frosch ausgeführt und zwar wurde immer das Gefäßgebiet einer Extremität abgeklemmt.

Zu **A.**:

Tabelle I.

Männl. Esculente, 72 g, Temp. 20°, Druckhöhe 15 cm.

Extrem.	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckung nach Min	Abs. Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500	60	33	35	11	23
L.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500 + Harnst. 1%	60	40	40	8	16

Die durchströmte Menge betrug rechts 29,5 ccm, links 16,3 ccm.

Zeit-Differenz: 5 Minuten.

Erklärung der Zeichen:
R. = Rechte Extremität
L. = Linke Extremität
A. Tr. = Tropfenzahl zu Anfang des Versuchs
E. Tr. = Tropfenzahl am Ende des Versuchs.

Zu **B.**:

Tabelle III.

Männl. Esc. 60 g, Temp. 20°, Druckhöhe 15 cm.

Extrem.	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckung nach Min.	Absolute Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500	60	6	6	34	30
L.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500 + Harnstoff 0.5%	60	7	7	24	36

Zeit-Differenz: 1 Minute.

Die durchströmte Menge betrug rechts 25 ccm, links 10 ccm. Erholung nach Durchspülung mit Ringer R. = 45 Min. L. = 7 Min.

Ergebnis der Versuche Exp. Teil II.:

Es zeigte sich, daß sowohl der Zusatz von 1% Harnstoff als auch von 0,5% zur Cocainlösung den Eintritt der Starre der arbeitenden Extremität verzögert. Die erreichten Zeitunterschiede, die bei Harnstoff 1% zwischen 5 u. 25 Min. lagen, waren folgende:

nach Tabelle	I.	:	5 Min.
„ „	II.	:	6 Min.
„ „	III.	:	6 Min.
„ „	IV.	:	9 Min.
„ „	V.	:	10 Min.
„ „	VI.	:	11 Min.
„ „	VII.	:	14 Min.
„ „	VIII.	:	25 Min.

(Tabelle II.—VIII. unveröffentlicht)

In der Mehrzahl der Fälle trat gegen Ende des Versuches eine Gefäßerweiterung ein bei beiden Durchströmungslösungen. Der subjektive Eindruck bei der Beobachtung des Ablaufes der Zuckungsintensität war ebenfalls der, daß der Harnstoffzusatz die Cocainwirkung verzögert. In allen Fällen trat nach Durchspülung mit Ringer + Harnstoff 1% eine Erholung der cocainisierten Muskel ein, und zwar bei der vorher mit Cocain + Harnstoff durchströmten Extremität früher als bei der mit reiner Cocainlösung durchströmten. Angestellte Durchspülungsversuche mit reiner Ringerlösung zeigten geringere Erholungsfähigkeit der cocainstarren Muskeln. Auch der Zusatz von nur 0,5% Harnstoff bewirkt noch Zeitunterschiede im Starreeintritt. Die Zeitdifferenzen waren jedoch niedriger und bewegten sich zwischen 1 und 12 Minuten. — Die Erholungsdurchspülung mit Ringerlösung erbrachte in dieser Versuchsreihe in hier nicht veröffentlichten Tabellen Erholungszeiten für die rein mit Cocainlösung durchströmte Muskulatur von 35 Minuten, 45 Minuten, 60 Minuten und in vier Fällen gar keine Erholung. Dagegen zeigte die Erholungsdurchspülung mit Ringer + Harnstoff 1% Zeitwerte wie 10 Minuten, 12 Minuten, 18 Minuten, 25 Minuten. Die Erholungszeit der vorher mit Cocain + Harnstoff durchströmten Extremität lag noch früher, nämlich bei 7 Minuten, 8 Minuten, 10 Minuten, 12 Minuten und 18 Minuten.

Experimenteller Teil III.

Gefäßdurchströmungsversuche arbeitende und ruhende Extremität im Vergleich.

A. bei reinen Cocaindurchströmungen
   1. Cocain. hydrochloricum m/500
   2. Cocain. hydrochloricum m/1000

B. bei Durchströmungen mit Cocain. hydrochlor. m/500 + Harnst. 1%.

Zu **A. 1.**

Tabelle I.

Männl. Esc. 71 g, Temp. 20°, Druck 15 cm.

Extrem.	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckung nach Min.	Absolute Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500	60	22	22	12	14
L.	„	0	32	32	12	14

Zeit-Differenz: 10 Minuten.

Die durchströmte Menge betrug rechts und links 35,7 ccm. Erholung nach Durchspülung mit Ringer + Harnstoff 1% R = 15 Min. L = 10 Min.

Tabelle VI.

Männl. Escul., 65 g, Temp. 19°, Druckhöhe 15 cm.

Extrem.	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckung nach Min.	Absolute Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg. + Coc. hydr. m/500	60	40	63	36	20
L.	„	0	87	87	36	20

Zeit-Differenz: 24 Minuten.

Die durchströmte Menge betrug 92,6 ccm. Erholung nach Durchspülung mit Ringer + Harnstoff 1% R. = 15 Minuten; L. = 4 Minuten.

In dieser Versuchsreihe zeigte sich, daß bei Cocaineinwirkung und gleichzeitiger Reizung eine Zeitdifferenz zwischen arbeitender und ruhender Muskulatur im Starreeintritt sich ergab, die zwischen 10 und 24 Minuten lag. Auch hier trat eine Gefäßerweiterung auf, die gegen Ende des Versuches zunahm.

Zu **A. 2.**

Die Zeitdifferenzen zwischen arbeitenden und ruhenden Muskeln bezüglich des Starreeintrittes bei den Durchströmungen mit Coc. hydr. m/1000 waren sehr variabel, sie lagen zwischen 14 und 51 Minuten. Die Schwankungsbreite der Zeitunterschiede in dieser Versuchsreihe war zu groß, als daß man mit dieser Konzentration des Cocains bei den späteren Versuchen mit Harnstoffzusatz hätte arbeiten können. Es wurde deshalb bei den nächsten Versuchsreihen wieder die Konzentration m/500 genommen.

Z u **B.:**

Tabelle I.

Männl. Escul. 68 g, Temp. 20°, Druckhöhe 15 cm.

Extrem	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckuug nach Min.	Absolute Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg. + Coc. hydr. m/500 + Harnst. 1%	60	6	9	68	60
L.	„	0	44	44	68	60

Zeit-Differenz: 35 Minuten.

Die durchströmte Menge betrug 45 ccm. Erholung nach Durchspülung mit Ringer + Harnstoff 1%. R. = 6 Minuten, L. = 2 Minuten.

Tabelle III.

Männl. Escul., 67 g, Temp. 20°, Druckhöhe 15 cm.

Extrem.	Durchström. flüssigkeit	Reiz pro Min.	Aufh. der Zuckung nach Min.	Absolute Starre nach Min.	A. Tr.	E. Tr.
R.	B. Br. H. Lsg + Coc. hydr. m/500 + Harnst. 1%	60	17	17	36	48
L.	„	0	40	40	36	48

Zeit-Differenz: 23 Minuten.

Die durchströmte Menge betrug 67,7 ccm. Erholung nach Durchspülung mit Ringer + Harnstoff 1%. R. — 10 Minuten, L. = 3 Minuten.

Ergebnis der Versuche mit Cocain. hydr. m/500 + Harnstoff 1% und Vergleich mit den reinen Cocaindurchströmungen.

Wenn man die Zeitunterschiede des Starreeintrittes zwischen arbeitleistenden und ruhenden Muskeln bei den reinen Cocaindurchströmungen (Abschnitt A. I., Tabellen I, III, VI) mit den Cocain-Harnstoffdurchströmungen vergleicht, so zeigt sich, daß durch den Harnstoffzusatz der Zeitunterschied des Starreeintrittes vergrößert wird. Die Zeitdifferenzen der Cocain-Harnstoffversuche ergaben höhere Werte. Um eine vergleichbare Zahl der Zeit-Differenzen zu errechnen, ließ sich folgende Formel aufstellen, aus der der Faktor der Zeitdifferenz (Fz) sich ergibt:

$$\frac{(R\text{-}A) \cdot 100}{R} = Fz$$

Hiervon sind: R = Zeitpunkt der Starre des ruhenden Muskels.
A = Zeitpunkt der Starre des arbeitleist. Muskels.
Fz = Faktor der Zeitdifferenz.

Die Berechnung der Faktoren der Zeitdifferenz zwischen ruhenden und arbeitenden Muskeln einmal bei reinen Cocaindurchströmungen, zum anderen bei den Cocain-Harnstoff-Durchströmungen ergaben folgende Werte:

Zu **A. 1.:**

Reine Cocaindurchströmungen
(arb. u. ruh. Extrem. i. Vergl.).

Tabelle	II:	Fz =	20,0	
Tabelle	I:	Fz =	25,0	
Tabelle	IV:	Fz =	28,81	Die Werte liegen hier
Tabelle	VI:	Fz =	27,58	zwischen 20,0 u. 44,44.
Tabelle	V:	Fz =	34,61	
Tabelle	III:	Fz =	44,44	

(Tab. II, III, IV, V unveröffentlicht).

Zu **B.**:

Cocainharnstoff-Durchströmungen
(arb. u. ruh. Extrem. i. Vergl.).

Tabelle	III:	Fz =	57,50	
Tabelle	VI:	Fz =	64,75	
Tabelle	IV:	Fz =	71,42	Die Werte liegen hier
Tabelle	V:	Fz =	68,25	zwisch. 57,50 u. 79,54.
Tabelle	II:	Fz =	72,00	
Tabelle	I:	Fz =	79,54	

(Tab. II, IV, V, VI unveröffentlicht).

Ein Vergleich der Zeitfaktoren (Fz) von A 1 und B ergibt den großen Unterschied zwischen Cocain- und Cocain-Harnstoffdurchströmungen. Zusammenfassend kann man sagen: Der Harnstoffzusatz verzögert sowohl den Eintritt der Cocainstarre am arbeitenden als auch am ruhenden Muskel. Die Gefäßwirkung war in der Mehrzahl der Fälle sowohl bei den Cocain- als auch bei den Cocain-Harnstoffdurchströmungen eine erweiternde. Die Menge der durchströmten Flüssigkeit hatte bei allen Versuchen keinen wesentlich sichtbaren Einfluß.

Aus allen bisherigen Versuchen ergaben sich nun folgende Fragestellungen:

1. Beruht der verzögerte Eintritt der Cocainstarre am arb. M. auf der lähmenden Wirkung des Harnstoffs, wie sie aus den Versuchen im Teil I wahrscheinlich ist? Liegt also ein Antagonismus zwischen Cocainwirkung und Harnstoffwirkung vor?
2. Wird die Permeabilität der Zellgrenzen auch beim Muskelgewebe durch Harnstoff verändert, sodaß es vielleicht zu einer vermehrten Ausschwemmung der Milchsäure kommt?
3. Ist die Wirkung die gleiche, wenn die Cocain-Harnstofflösung auf den isolierten arbeitenden Muskel einwirkt?

Um diesen Fragenkomplexen näher zu kommen und sie zu klären, wurde eine Änderung der Versuchsanordnung vorgenommen.

Experimenteller Teil IV.

a) Methodik:

Der präparierte Gastrocnemius von Rana esculenta wurde an seinen beiden Enden durch Klemmen fixiert und in einem zylindrischen Gefäß frei aufgehängt, umgeben von der Flüssigkeit, die zur Wirkung kommen sollte. Die beiden Klemmen waren in den Sekundärkreis eines Schlitteninduktoriums eingeschaltet. Die Reizung des Muskels war so eingerichtet, daß jede Sekunde nur ein Öffnungsinduktionsstrom den Muskel traf. Die Schließungsinduktionsströme waren durch einen rotierenden Unterbrecher im Sekundärkreis abgeblendet. Die isotonischen Zuckungen des Muskels bei geringer Belastung wurden durch einen Schalthebel an einem langsam laufenden Kymographion in Form einer Silhouettenkurve aufgezeichnet.

b) Untersuchungsflüssigkeiten:

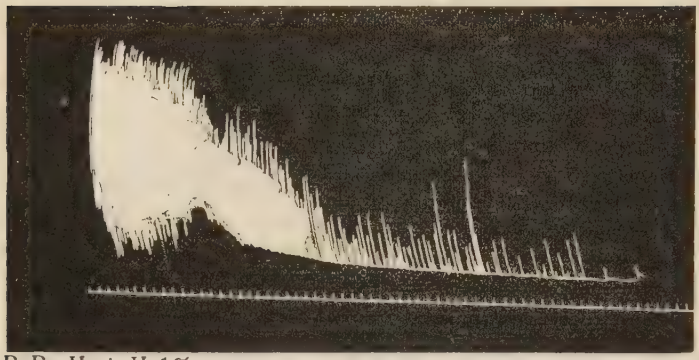
In 68 Einzelversuchen wurde die Wirkung folgender Lösungen ausprobiert und graphisch dargestellt:

Versuchsreihe 1. B. Br. H.-Lsg. (Normalkurve)
„ 2. B. Br. H.-Lsg. + Harnstoff 1%
„ 3. B. Br. H.-Lsg. + Coc. hydr. m/500
„ 4. B. Br. H.-Lsg. + Coc. hydr. m/100
„ 5. B. Br. H.-Lsg. + Coc. hydr. m/500 + Harnst. 1%
„ 6. B. Br. H.-Lsg. + Coc. hydr. m/500 + Harnst. 0,5%
„ 7. B. Br. H.-Lsg. + Coc. hydr. m/100 + Harnst. 1%

Im folgenden sollen als ausgewählte Beispiele die treffendsten Kurven der Versuchsreihen 2 und 5 dargestellt und erklärt werden. Zu bemerken ist noch, daß zu jedem Versuch die Lösung neu hergestellt wurde, die Spannung des Induktionsstromes betrug 1,5 Volt. Die umgebende Flüssigkeit war an Menge bei allen Versuchen 40 ccm. Vergleichsversuche wurden immer an ein und demselben Frosch ausgeführt.

Aus der Versuchsreihe 2.

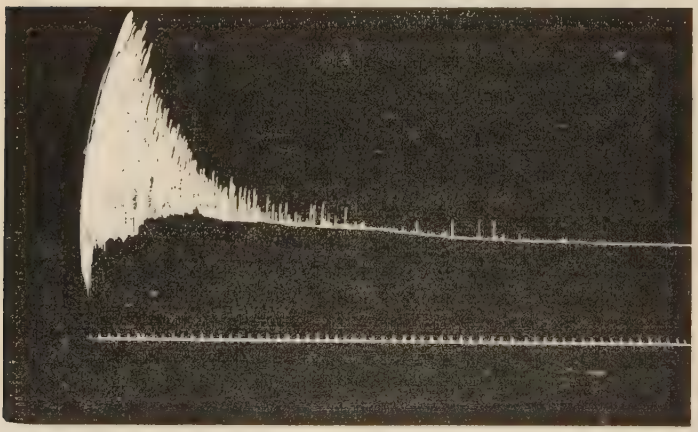
Abb. 1. Harnstoff-Muskel.



B. Br. H. + H. 1%.

Markierung jede Minute.

Abb. 2. Normalmuskel.



B. Br. H.

Markierung jede Minute.

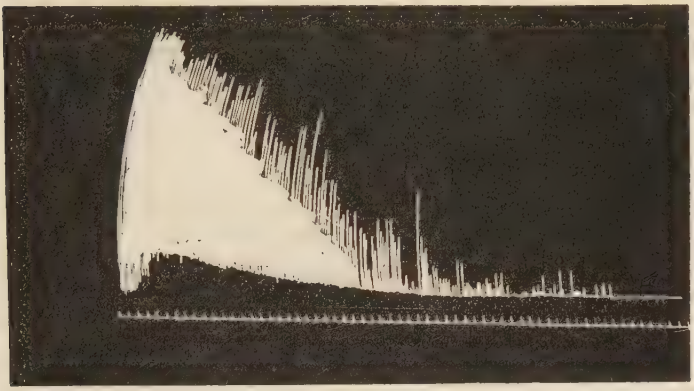
Erläuterung der Kurvenbilder Abb. 1 und Abb. 2.

Die Kurve des Harnstoffmuskels zeigt eine länger anhaltende Intensität und Gleichmäßigkeit der Muskelkontraktionen als der Normalmuskel. Nach wenigen Minuten tritt bei letzterem eine Ermüdungskontraktur auf, d. h. die Fußpunktlinie der Einzelzukkungen steigt rasch an und die Höhe der Verkürzungen nimmt beim normalen Muskel schneller ab. Der Harnstoffmuskel zeigt erst nach cirka 12 Minuten eine wesentliche Erhöhung der Fußpunktlinie der Einzelzuckungen, die aber schnell wieder abnimmt.

Er dehnt sich in der Erschlaffungsphase viel vollkommener aus, die Höhe seiner Verkürzung bleibt größer und hält zeitlich viel länger an als bei dem normalen Muskel. Eine bleibende Ermüdungskontraktur tritt nicht auf. Nach etwa 28 Minuten erreicht die Fußpunktlinie der Einzelzuckungen die Höhe wie am Anfang des Versuchs, ja, sie überschreitet sie sogar. Der Normalmuskel verliert die Regelmäßigkeit seiner Kontraktionen schon nach cirka 18 Minuten, während der Harnstoffmuskel bis zu ungefähr 30 Minuten keine längeren Pausen während seiner Zuckungen macht.

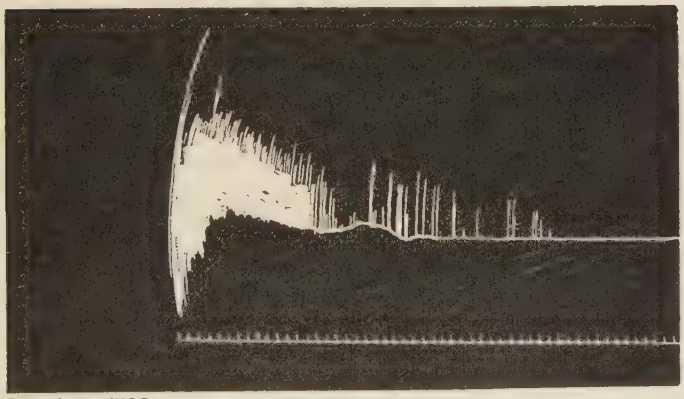
Aus der Versuchsreihe 5.

Abb. 3. Cocain-Harnstoff-Muskel.



Cocain m/500 + H 1%.
Markierung jede Minute.

Abb. 4. Cocain-Muskel



Cocain m/500.
Markierung jede Minute.

Erläuterung der Kurvenbilder Abb. 3 und Abb. 4.

Der Cocain-Muskel beginnt seinen Kontrakturzustand schon nach 2—3 Minuten. Die Fußpunktlinie der Einzelzuckungen erreicht ihren höchsten Stand nach cirka 7 Minuten, fällt dann etwas ab, bleibt danach aber immer in derselben Höhe stehen. Nach 15—17 Minuten hört die Regelmäßigkeit der Kontraktionen des Cocain-Muskels schon auf.

Die Verkürzungshöhe nimmt im Vergleich zum Cocain-Harnstoff-Muskel viel schneller ab. Den Starreeintritt kann man schon etwa nach 15 Minuten annehmen. Die noch später erfolgenden Zuckungen sind ganz vereinzelte Kontraktionen, die daraufhin deuten, daß die Zellelemente nacheinander der Cocainwirkung verfallen und nacheinander schließlich zugrunde gehen. Subjektiv war auch zu beobachten, daß einzelne kleine Zellbündel ganz geringe Zuckungen ausführten, die aber zu keiner sichtbaren oder graphisch darstellbaren Verkürzung des Gesamtmuskels führten. Der Cocain-Harnstoffmuskel kommt nach 4—5 Minuten zu einem Kontrakturzustand, der sich allmählich wieder löst, nach 36 Minuten dehnt sich der Muskel in der Reizpause wieder bis zu seiner ursprünglichen Länge aus und die Fußpunktlinie der Einzelzuckungen erreicht wieder die anfängliche Höhe. Erst nach 42 Minuten etwa verlieren seine Kontraktionen an Regelmäßigkeit. Die Höhe der Verkürzung hält zeitlich viel ausgiebiger an und sinkt ganz allmählich. Zu einem Dauerkontrakturzustand kommt es bei dem Cocain-Harnstoff-Muskel überhaupt nicht.

Vergleich der isolierten Muskelversuche mit den Ergebnissen der Durchströmungsversuche.

Ein Vergleich der reinen Harnstoffversuche (Exp. Teil I.) bei den Durchströmungen mit den Versuchen am isolierten Gastrocnemius zeigt, daß die Einwirkung des Harnstoffs bei letzteren früher eintritt. Hier treten nach 30 Minuten Unregelmäßigkeiten bei den Kontraktionen auf mit langen Ruhephasen, die den Endphasen bei der Harnstofflähmung (Durchströmungsversuche) nach 47, 50 und 60 Minuten entsprechen. Die graphische Darstellung zeigt in allen Fällen, daß die mit Harnstofflösung umspülte Muskulatur auf die elektrische Reizung hin mit viel intensiveren Verkürzungen antwortete als normal. Der Eintritt der Cocainstarre begann bei den Kurvenversuchen ungefähr zu demselben Zeitpunkt wie bei den Durchströmungsversuchen. Die Zeitdifferenzen bei arbeitender Extremität lagen bei den Cocain- und Cocain-Harnstoffdurchströmungen zwischen 5 bis 25 Minuten, bei den Kurvenversuchen bis zu 27 und 37 Minuten. Der Harnstoff scheint bei direkter Umspülung der Muskulatur besser und schneller zur Wirkung zu kommen als auf dem Gefäßwege. Im ganzen wurde be-

stätigt, daß die Durchströmungsversuche sich in der richtigen Richtung bewegten und daß die Ergebnisse auch durch direkte Einwirkung der Untersuchungsflüssigkeit auf den isolierten Muskel erzielt werden konnten. Weiterhin zeigte sich, daß der oben beschriebene subjektive Eindruck bei Beobachtung der zuckenden Extremität (Exp. Teil II, A.) richtig war und graphisch bestätigt werden konnte. Somit ist die Frage 3 zu Anfang des Exp. Teils IV beantwortet. Zur Klärung der Frage 2, ob nämlich die Ursache der Harnstoffwirkung auf dem vermehrten Abtransport der Milchsäure infolge Permeabilitätsveränderung der Muskelgrenzen beruht, wurden Milchsäurebestimmungen vorgenommen.

Experimenteller Teil V.

Milchsäurebestimmungen.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in Teil IV. Bei der Prüfung der Umspülungsflüssigkeit des Gastrocnemius im Versuch 12 der Versuchsreihe 2 (siehe Kurvenbild Abb. 1und 2) auf Milchsäuregehalt zeigte sich folgendes überraschendes Ergebnis:

Milchsäuregehalt der B. Br. H.-Lösung = 2,71 mg% i. 10 ccm
„ der Harnstofflösung = 4,83 mg% „
Menge der Umgebungsflüssigkeit = 40 ccm
Dauer der Reizung = 60 Minuten
Reizfrequenz = jede Sekunde.

Daraufhin wurden in 33 Versuchen Milchsäurebestimmungen nach der von B r e h m e - B r a d y [8]) angegebenen Methode durchgeführt, deren Prinzip folgendes ist: Die Milchsäure des enteiweißten und entzuckerten Filtrates der Versuchsflüssigkeit wird in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure als Acetaldehyd durch einen Luftstrom in eine Vorlage herübergeführt, wo dieser sich an Natriumbisulfit anlagert. Zur Titration wird erst alles noch überschüssige Bisulfit mit Jod entfernt, dann alkalisiert und nunmehr der vorher an den Aldehyd gebunden gewesene Bisulfitanteil durch Titration mit genau n/200 Jod ermittelt. 40 ccm n/200 Jod ist = 9 mg Milchsäure.

A. Isolierter Gastrocn. von Rana esc.
   1. In Ringerlösung (Normalmuskel)
   2. In Ringerlösung + Harnstoff 1% und 0,1%.

B. Durchströmungspräparat des Frosches
   1. Mit Barkan-Brömser-Hahn-Lösung
   2. Mit B. Br. H.-Lsg. + Harnstoff 1%, 0,5% und 0,1%.

V e r s u c h e z u **A. 1.**

Die Menge der Umgebungsflüssigkeit betrug 40 ccm. Reizung: 60 Reize pro Minuten, Spannung 1,5 Volt.

Normalmuskel.

Nr.	Dauer des Verbleibs in Ringer	Dauer der Reizung	Milchsäuregehalt der Ringerlsg i. mg %
1.	45 Min.	45 Min.	1,17
2.	45 „	45 „	1,46
3.	75 „	75 „	1.46
4.	75 „	75 „	1,75
5.	90 „	90 „	1,60
6.	90 „	90 „	2,04

Versuche zu **A. 2.**
Bedingungen wie oben.

Harnstoffmuskel.

Nr.	Dauer des Verbleibs i. Harnst. L.	Dauer der Reizung	Konzentration d Harnstoffs in %	Milchsäuregehalt der Ringerlösung in mg %
1.	90 Min.	90 Min.	0,1	1,60
2.	90 „	90 „	0,1	2,34
3.	90 „	90 „	1,0	8,77
4.	90 „	90 „	1,0	8.05
5.	90 „	90 „	1,0	12,03
6.	90 „	90 „	1,0	5,50
7.	120 „	120 „	1,0	9,56
8.	60 „	60 „	1,0	4,83

Ein Vergleich der Werte von A. 1 und A. 2 ergibt, daß der Harnstoffzusatz maximal beinahe die sechsfache Menge an Milchsäure aus dem Muskel in die Umgebungsflüssigkeit spült gegenüber dem Normalgehalt derselben; ferner, daß die 0,1%ige Harnstofflösung auch schon eine auffallende Wirkung zeigt, während frühere Versuche die Wirkungsgrenze des Harnstoffs bei dieser Konzentration festlegten. Bei den Versuchen A. 1 zeigt sich außerdem, daß die Menge der abgeschiedenen Milchsäure eine Funktion der Zeit der Reizdauer und damit der Arbeit ist. Dasselbe konnte Embden[9]) auch bei der Abscheidung von Phosphorsäure in Ringerlösung bei Versuchen am arbeitenden Gastrocnemius feststellen.

Versuche zu **B. 1.**

Physiologische Durchströmung.

Nr.	Dauer d. Durchstr. m. B. Br. H. L.	Dauer der Reizung	Milchsäuregehalt der B. Br. H. L. i. mg % i. 10 ccm
1.	120 Min.	120 Min.	6,12
2.	120 „	120 „	5,54
3.	75 „	75 „	4,38
4.	90 „	90 „	3,10
5.	120 „	120 „	2,40

Versuche zu **B. 2.**

Harnstoff-Durchströmung.

Nr.	Durchström. flüssigkeit	Dauer der Durchström. u. Reizung	Milchsäuregehalt d. Harnstoffl. in mg % in 10 ccm
1.	B. Br. H. Lsg + Harnstoff 0,1%	120 Min.	6,43
2.	„	120 „	3,80
3.	„	120 „	7,34
4.	„	120 „	4,21
5.	„	120 „	3,80
6.	Br. H. Lsg + Harnstoff 0,5%	90 „	6,58
7.	„	90 „	7,02
8.	„	105 „	8,90
9.	„	120 „	10,53
10.	„	120 „	7,25
11.	B. Br. H. Lsg + Harnstoff 1%	90 „	6,43
12.	„	105 „	11,11
13.	„	120 „	6,58
14.	„	120 „	5,30
15.	„	120 „	8,77

Zu erwähnen ist noch, daß bei den Durchströmungsversuchen zur Bestimmung der Milchsäure 20 ccm aufgefangen wurden, die Druckhöhe wurde so reguliert, daß bei den einzelnen Versuchen zu denselben Zeiten ungefähr dieselbe Flüssigkeitsmenge durchströmt wurde.

Ein Vergleich beider Tabellen ergibt, daß auch bei den Durchströmungen eine erhöhte Milchsäureabscheidung durch Harnstoff stattfindet. Auffallend ist die deutliche Wirkung bei einer Harnstoffkonzentration von 0,1%. Liegen die normalen Werte bei einer Durchströmungs- und Reizdauer von 120 Minuten zwischen 2,40 und 6,12 mg% Milchsäure, so bewegen sich bei 0,1% Harnstofflösung die Werte schon zwischen 3,80 und 7,34 mg%. Bei 0,5 und 1% Harnstoff zeigen sich Milchsäurewerte, die maximal beinahe das Doppelte der normalen Werte betragen. Die Verschiedenheit der einzelnen Werte unter sich beruht auf den verschieden großen Versuchsobjekten, der Dauer der Reizung, dem Unterschied in Muskelmasse und Kontraktion und die verschiedene Größe des Gefäßquerschnittes und dessen Änderung während der Versuche. Auch bei diesen Versuchen erwies sich die Milchsäureabscheidung als abhängig von Reizdauer und Arbeitsleistung.

Vergleich der Milchsäurewerte der isol. Muskelversuche mit den Durchströmungsversuchen.

Da zur Ausführung der Bestimmung der Milchsäure 20 ccm benötigt wurden, die isolierten Muskelversuche aber in 40 ccm

Umgebungsflüssigkeit ausgeführt wurden, wurde diese Menge mit den doppelten Mengen an Fällungsreagenzien versetzt, um den Eiweißniederschlag zu erhalten. Nach eingehender Zentrifugierung wurden dem Filtrat die notwendigen 10 ccm entnommen zur weiteren Bestimmung. Die angegebenen Werte beziehen sich immer auf 10 ccm Umgebungs- resp. Durchströmungsflüssigkeit. Da zur endgültigen Bestimmung der Milchsäure im Reaktionsgefäß sowohl bei den isolierten Muskelversuchen als auch bei den Durchströmungen immer 10 ccm genommen wurden, ist ein Vergleich beider Ergebnisse in direkten Zahlenwerten möglich. Dieser Vergleich ergibt, daß die Harnstoffwirkung bei direkter Umspülung viel größer ist als auf dem Gefäßwege. Bei ersterem wird eine Ausschwemmung von Milchsäure maximal bis zum 4—6fachen des normalen Milchsäuregehaltes erreicht, während bei letzteren nur der doppelte Wert des normalen erreicht wird. Hieraus erklärt sich auch, daß bei den Versuchen am isolierten Gastrocnemius (Kurvenversuche) die Starre bei Cocain-Harnstoffeinwirkung viel später eintritt als bei den Durchströmungen.

Daß neben der besseren direkten Einwirkung auf das Muskelgewebe und infolgedessen besseren Ausschwemmung noch andere Faktoren die Ursache erhöhter Milchsäurewerte bei den isolierten Muskelversuchen sind, ergeben die Untersuchungen von Ernst und Fricker[10]). Nach diesen Untersuchungen bewirkt schon allein das Ausspannen des Muskels zwecks isometrischer Tätigkeit ohne jede Reizung eine bedeutende Milchsäurebildung und zwar wird ein Drittel der gesamten Milchsäurebildung der passiven mechanischen Inanspruchnahme des Muskels zugeschrieben. Diese vermehrte Milchsäureproduktion durch Dehnung fällt bei den Durchströmungsversuchen weg.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Um eine befriedigende Erklärung der Harnstoffwirkung aus den oben beschriebenen Versuchen zu erreichen, ist es notwendig, ausgreifend alle einzelnen Phasen des normalen Funktionsablaufs des Muskels und seiner chemischen Prozesse zu betrachten, um die Glieder jener verketteten Vorgänge zu entdecken, zwischen denen sich die Wirkung des Harnstoffs einschaltet und zu einer Änderung des normalen Ablaufs führt. — Nach der heute allgemein angenommenen Theorie, wie sie sich aus den Arbeiten von Hill[11]), Meyerhof[12]) und von Embden[13]) ergibt, beruht die Muskelkontraktion auf einer Veränderung des Quellungszustandes durch Oberflächen- bzw. Membranwirkung und Ionenverschiebung infolge fermentativen Zerfalls von Lactazidogen, einer Hexosediphosphorsäure, in je zwei Moleküle Milchsäure und Phosphorsäure.

Durch den physiologischen Reiz kommt es zu einer plötzlich ausgelösten Steigerung des in der Ruhe langsam verlaufenden Lactacidogenzerfalls und zu einem steilen Anstieg der H.-Ionenkonzentration in den Muskelelementen. Die blitzschnelle Verkürzung ist von einer gleichschnellen Erschlaffung gefolgt, die aber nur da eintritt, wo die Möglichkeit einer sofortigen Säurebeseitigung vorhanden ist. Nachdem man die Erschlaffung in der Restitutionsphase für unbedingt an oxydative Prozesse notwendig gebunden hielt nach den Untersuchungen von Parnas[14]) und Meyerhof[15]), ist jedoch nach den neuesten Untersuchungen von Embden und Lawaczek[13]) dieser Vorgang auch anoxybiotisch möglich. Demnach wäre der unbedingt notwendige Faktor neben der Säureneutralisation nur noch die Wegschaffung der Säuren vom Ort ihrer Bildung, ein Vorgang, der wohl vorwiegend auf Diffusion beruht[16]).

Nach Meyerhof wissen wir, daß zwei Drittel der gebildeten Milchsäure wieder in Lactacidogen zurückverwandelt wird. Nur ein Teil der zurückbleibenden Milchsäure wird als Energiespender für diesen Aufbauprozeß notwendig sein, indem er verbrannt wird; der andere Teil wird durch den Diffusionsvorgang an die Umgebung abgegeben werden. Nicht nur für die Phosphorsäure gilt die vermehrte Abgabe an die Umgebung bei Arbeitsleistung, wie Embden zeigen konnte, sondern auch für die Milchsäure, wie es aus meinen Untersuchungen unter Baur am isolierten Froschmuskel ersichtlich ist. Diese Diffusion ist bei wiederholten Muskelkontraktionen aber sicher nur möglich, wenn „das genügende Konzentrationsgefälle zwischen dem Ort der Säurebildung und jenen Orten erhalten bleibt, an denen sich die weitere Beseitigung der Säuren vollzieht." Jeglich Hemmung des Säureabflusses muß notwendig zu einer Verlängerung des Kontraktionsstadiums führen. So ist die Ermüdungskontraktur eine Dauerverkürzung infolge zu geringen Abtransportes der Säuren. Was zu einer Lähmung oder Kontraktur der Muskelelemente führt, muß also eingreifen in den antagonistischen Funktionsmechanismus zwischen Säurebildung und Säurebeseitigung. Die Wirkung kontrakturerregender Substanzen wie Coffein, Veratrin, Cocain usw. beruht entweder auf erhöhter Säurebildung durch vermehrten Lactacidogenzerfall infolge Beeinflussung fermentativer Prozesse oder durch Hemmung der Säurebeseitigung.

Auch der Harnstoff wird in diesen Zyklus: Säurebildung und Säurebeseitigung eingreifen. Erhöhter Lactacidogenzerfall und vermehrte Säurebildung sind unwahrscheinlich, da sich sonst bei den Harnstoffversuchen Kontrakturen des Muskels hätten zeigen müssen oder die Cocainkontraktur sich zeitlich niemals hätte hinausschieben und verzögern können.

Wenn nun bei den Harnstoffversuchen die Zuckungskurve eine

ausgedehnte Erschlaffungsphase zeigte, die Milchsäurebestimmungen in der Suspensionsflüssigkeit und bei der Durchströmung erhöhte Werte ergaben, außerdem die normale Ermüdungskontraktur ausblieb oder mindestens nur gering ausgeprägt war, so muß man annehmen, daß der Harnstoff eine vermehrte Säurebeseitigung bewirkt, eine Säurebeseitgung, die vielleicht so stark werden kann, daß es zu einer Lähmung kommt, weil schließlich auch die für die oxydativen Prozesse notwendige Menge Milchsäure mit ausgeschwemmt wird. So ließe sich vielleicht die Lähmungswirkung bei den Harnstoffdurchströmungen auf die Milchsäurearmut des Muskels hinausführen. Harnstoff bewirkt also auch am Muskelgewebe Permeabilitätsveränderungen an den Zellgrenzen, wie sie für andere Gewebsarten nach den Untersuchungen von Baur schon früher erwiesen sind. Die Permeabilitätsveränderung bewirkt eine schnelle und ausgiebige Wegdiffusion der Säureprodukte des Muskels und somit eine Erhaltung des notwendigen Konzentrationsgefälles zwischen Säurebildung und Säureabtransport. Es ist nun gleichgültig, ob die Kontraktur und Starre erregende Wirkung des Cocains auf vermehrter Säurebildung oder Hemmung der Säurebeseitigung beruht, in jedem Falle liegt die Möglichkeit vor, daß der Harnstoff einer inneren Übersäuerung des Muskels steuert und sich zu der Cocainwirkung antagonistisch verhält. In oben geschilderten Untersuchungen konnte nur eine Verzögerung der Cocainstarre und eine bessere Reversibilität der Cocainwirkung durch Harnstoff erreicht werden. Ob bei den entsprechenden Konzentrationsverhältnissen beider Stoffe die Cocainwirkung vollkommen aufgehoben werden kann, und wieweit sich der Harnstoff auf noch andere contrakturerregende Substanzen auswirkt, würde die Aufgabe künftiger Untersuchungen sein.

Herrn Professor Dr. Baur danke ich für die Themastellung sowie für die liebenswürdige Unterstützung, die er mir während der Arbeit zuteil werden ließ.

Schriftennachweis.

1. Läwen: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. Band 51, S. 415, Jahrgang 1904.
2. Geßner: Habitilationsschrift, Marburg, 1926, Seite 40 und Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol., Band 129, Seite 261.
3. Wirth: Inaugural-Dissertation Marburg 1927.
4. Barkan, Brömser, Hahn: Die Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit für den Frosch. Zeitschr. f. Biologie, Band 74, Jahrg. 1922.
5. Höber: Physiologie der Zelle und Gewebe, Seite 400.
6. Mangold u. Inaoka: Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 198, Seite 297. Jahrgang 1923.
7. Mond: Untersuchungen am isolierten Dünndarm des Frosches. Ein Beitrag zur Frage der gerichteten Permeabilität und der einseitigen Resistenz tierischer Membranen. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol., Band 206, Heft 2/3.
8. Brehme-Brady: Biochem. Zeitschrift 175. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Band 118. Modifikation der Clausenschen Mikromethode. Journ. of biol. chemistry, Band 52, Seite 2, Jahrgang 1922.
9. Embden: Zeitschrift f. physiol. Chemie. Band 118, Seite 11, Jahrgang 1922.
10. Ernst u. Fricker: Spezifische Funktion und Stoffwechsel des Muskels. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol., Band 228, Heft 6.
11. Hill: Ergebnisse der Physiologie 1916.
12. Hill u. Meyerhof: ebenda 1923.
13. Embden und Mitarbeiter: Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 113, Jahrgang 1921.
14. Parnas: Zentralbl. f. Physiol. 1915, Nr. 30.
15. Meyerhof: Pflügers Archiv 1920, Band 182, Seite 284.
16. Riesser und Neuscholz: Physiol. und kolloidchem. Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestr. Muskeln. Archiv f. d. ges. exp. Path. und Pharm., Band 93. 4.—6. Heft, Jahrgang 1922.

Lebenslauf.

Am 13. August 1910 wurde ich in Weißenfels an der Saale als Sohn des Kaufmanns Georg Friedrich Reich geboren. Nach zweijährigem Mittelschul- und zweijährigem Vorschulbesuch für höhere Lehranstalten trat ich in das Realgymnasium zu Weissenfels ein, wo ich im März 1929 das Reifezeugnis erhielt. Mein medizinisches Studium begann ich in Marburg. Dort legte ich im August 1931 das ärztliche Vorexamen ab. Nach weiterem Studium von zwei Semestern in München und einem Semester in Jena ging ich vom Sommerhalbjahr 1933 ab bis zum Staatsexamen wieder nach Marburg. Am 21. 6. 1935 bestand ich daselbst das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg (vorklinisch):

Alverdes, Claussen, Dittler, Göppert, Grüneisen, Jacobshagen, Kutscher, Nauck, Meerwein, Strecker; — (klinisch): Baumann, Baur, Boeminghaus, Eimer, Freudenberg, Geßner, Grüter, Hildebrand, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Loebell, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Uffenorde, Versé.

in Jena:

Berblinger, Berger, Boshammer, Duken, Guleke, Henkel, Herold, Heilmeyer, Ibrahim, Schilling, Seidel, Spiethoff, Veil.

in München:

Boehm, Borst, Brogsitter, Bürkle-de-la-Camp, Bremer, Brünings, Bumke, Döderlein, Engelhard, Feßler, Gebele, Jahn, Kämmerer, Lexer, May, Friedrich von Müller, Oberndorfer, Perwitschky, Polano, von Romberg †, von Seemen, Straub, Stumpf, Weber †, von Zumbusch.